



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Claves diagnósticas clínicas y laboratoriales en fiebre de
origen desconocido en el Hospital Nacional Arzobispo
Loayza 2011-2014**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR

Jorge Huaringa Marcelo

LIMA – PERÚ
2014

El presente trabajo va dedicado a mi madre que enseñó dar lo mejor de mi, a mis pacientes que enseñaron lo que significa la vida y que debemos vivirla segundo por segundo y a Dios por darme la oportunidad de perdonar y dar amor...

INDICE

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN	6
3. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO	7
3.1. Planteamiento del problema	
3.2. Antecedentes del problema	
3.3. Marco teórico	
3.4. Hipótesis	
3.5. Objetivos	
3.5.1. General	
3.5.2. Específicos	
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
4.1. Tipo de estudio	
4.2. Diseño de investigación	
4.3. Universo y población	
4.4. Muestra de estudio	
4.5. Criterio de inclusión	
4.6. Criterios de exclusión	
4.7. Descripción de variables	
4.8. Tareas específicas	
4.9. Procesamiento de datos	
5. RESULTADOS.....	22
6. DISCUSION	28
7. CONCLUSIONES	33
8. RECOMENDACIONES	34
9. BIBLIOGRAFIA.....	35
10. GLOSARIO.....	40
11. ANEXOS.....	44

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Fiebre de Origen Desconocido (FOD) es aún un reto diagnóstico en la práctica clínica. La evaluación de las características clínicas y laboratoriales de los pacientes con FOD podría ayudar a determinar la etiología de la FOD.

OBJETIVO: Determinar las características clínicas y laboratoriales que nos permitan determinar el subgrupo etiológico de los pacientes con FOD, asimismo encontrar la causa más frecuente de FOD y determinar las características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales.

METODOLOGÍA: Se logró reunir 60 pacientes, de los cuales en 52 se logró determinar la etiología. De acuerdo a la etiología se les agrupó en FOD infeccioso, inmunológico o neoplásico. Se evaluaron las características clínicas y laboratoriales de los pacientes con FOD clásica que acudieron al Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2011 al 2014

RESULTADOS: La etiología infecciosa fue la causa más frecuente de FOD y dentro de este grupo la tuberculosis extrapulmonar, seguida por el FOD inmunológico y por último el FOD neoplásico. En grupo de FOD infeccioso se asoció a un menor nivel de ferritina 275 (SD+/-102) ($p<0.0006$); en el grupo de FOD inmunológico se asoció a artralgias 78,6% ($p<0.01$), artritis 35,7% ($p<0.003$), prurito 35,7% ($p<0.014$) y a un menor nivel de TGP 56 (SD+/-25) ($p<0.049$), fosfatasa alcalina 224 (SD+/-102) ($p<0.02$) y GGTP 73 (SD+/-55) ($p<0.049$). El subgrupo neoplásico se asoció a un menor nivel de leucocitos 5911 (SD+/-3241) ($p<0.001$), neutrófilos 4170 (SD+/-2927) ($p<0.006$), plaquetas 141700 (SD+/-96048) ($p<0.001$), PCR 6,15 (SD+/-2,97) ($p<0.003$) y albumina 2,86 (SD+/-0,37) ($p<0.008$); además se asoció a un mayor nivel de bilirrubina 1,32 (SD+/-0,63) ($p<0.008$), DHL 1529 (SD+/-2667) ($p<0.025$) y B2 microglobulina 4,23 (SD+/-2,13) ($p<0.01$)

CONCLUSIONES: La etiología infecciosa fue la causa más frecuente de FOD. Existen datos clínicos y laboratoriales asociados con determinados subgrupos etiológicos de FOD, los cuales podrían ayudar a un diagnóstico más rápido.

PALABRAS CLAVES: Fiebre de Origen Desconocido, Fiebre Prolongada, Fiebre

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fever of unknown origin (FUO) is still a diagnostic challenge in clinical practice. Evaluation of the clinical and laboratory features of the patients with FUO could help determine the etiology of the FOD

OBJECTIVE: To determine the clinical features and laboratory that will allow us to determine the etiologic subgroup of patients with FUO, also found the most common cause of FUO and determine the epidemiological, clinical and laboratory characteristics.

METHODOLOGY: I matched 60 patients, of which 52 the etiology was determined. According to the etiology were grouped in infectious, immunological or neoplastic FOD. We assessed the clinical and laboratory features of patients with classical FOD, who were attended in the Hospital Nacional Arzobispo Loayza during the period 2011 to 2014

RESULTS: The infectious etiology was the most frequent cause of FOD and within this group extrapulmonary tuberculosis was the most common, followed by immune FOD and finally the neoplastic FOD. The infectious FOD group was associated with a lower level of ferritin 275 (SD +/-102) ($p < 0.0006$); immune FOD group was associated with arthralgias 78.6% ($p < 0.01$), arthritis 35.7% ($p < 0.003$), pruritus 35.7% ($p < 0.014$) and a lower level of TGP 56 (SD +/-25) ($p < 0.049$), alkaline phosphatase 224 (SD +/-102) ($p < 0.02$) and GGTP 73 (SD +/-55) ($p < 0.049$). Neoplastic subgroup was associated with a lower level of leukocytes 5911 (SD +/-3241) ($p < 0.001$), neutrophils 4170 (SD +/-2927) ($p < 0.006$), platelets 141700 (SD +/-96048) ($p < 0.001$), PCR 6.15 (SD +/-2.97) ($p < 0.003$) and albumin 2.86 (SD +/-0.37) ($p < 0.008$); also associated with a higher level of bilirubin 1.32 (SD +/-0.63) ($p < 0.008$), DHL 1529 (SD +/-2667) ($p < 0.025$) and B2 microglobulin 4.23 (SD +/-2.13) ($p < 0.01$).

CONCLUSIONS: The infectious etiology was the most frequent cause of FUO. There are clinical and laboratory data associated with certain etiological subgroups of FOD, which could help a faster diagnosis.

KEYWORDS: Fever of origin unknown, prolonged fever, fever

2. INTRODUCCIÓN.

La Fiebre de Origen Desconocido (FOD) es un cuadro clínico que se caracteriza porque el paciente presenta fiebre (temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) prolongada por más de 3 semanas sin encontrar una etiología a pesar de una investigación exhaustiva por más de 3 días durante la hospitalización. Según la etiología se le agrupa en 3 grandes partes; primero el subgrupo etiológico infeccioso, cuya causa es un agente infeccioso; luego el inmunológico cuyo origen es una alteración del sistema inmunitario y por último el neoplásico, cuyo origen de la fiebre es un cáncer.

En la actualidad no existe un método que nos permita enfocar de una manera adecuada esta entidad y acortar los tiempos para el diagnóstico y tratamiento oportuno. En nuestro contexto y medio no existen reportes descriptivos y mucho menos algoritmos diagnósticos que nos pudieran ayudar a realizar un enfoque adecuado de este síndrome clínico y poder llegar de una manera rápida y eficiente al diagnóstico.

Se ha observado en estudios previos que existen datos clínicos y laboratoriales que nos pueden ayudar a identificar a que subgrupo etiológico pertenece el paciente que se presenta con un cuadro de FOD. Con este objetivo se plantea el estudio que nos ayude a identificar el subgrupo etiológico de la FOD se realizó un estudio observacional descriptivo en el cual se recolectó datos de todos los pacientes con FOD que fueron hospitalizados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el 2011 al 2014, se realizó análisis estadístico para establecer si existen asociaciones entre los datos clínicos y laboratoriales en cada subgrupo etiológico de FOD. El conocimiento de estos datos nos permitirá identificar de una manera más rápida el subgrupo etiológico de FOD, acortar el tiempo de búsqueda diagnóstica y un tratamiento oportuno, disminuyendo la estancia hospitalaria y las complicaciones propias de la misma enfermedad de fondo.

3.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

3.1. Planteamiento del Problema

La Fiebre de Origen Desconocido (FOD) es una entidad clínica que se caracteriza por la persistencia de la fiebre y la falta de un diagnóstico a pesar de un estudio exhaustivo durante 3 días de hospitalización. Debido a lo difícil que resulta llegar al diagnóstico y el tiempo que suele transcurrir en el intento, la FOD se asocia a una larga estancia hospitalaria, a una inevitable progresión de la enfermedad de fondo mientras dura el proceso diagnóstico como a un tardío inicio de tratamiento en desmedro de la salud, morbilidad-mortalidad del paciente.

En los países desarrollados se viene utilizando herramientas diagnósticas para acortar el tiempo del diagnóstico y un inicio más temprano del tratamiento, las cuales se basan en gammagrafía y estudios imagenológicos, muchas de las cuales para nuestros hospitales estatales resulta imposible de realizar. Estas nuevas herramientas diagnósticas aún no se estandarizan ni se plasman en guías o protocolos diagnósticos para la FOD, reflejando así la complejidad y el verdadero reto diagnóstico de esta. En nuestro país no existe ningún trabajo que describa las características de la FOD, no sabemos cual es la enfermedad más prevalente, subgrupo etiológico (infeccioso, inmunológico o neoplásico) predominante, tiempo que tardamos en el diagnóstico, guías o protocolos diagnósticos autóctonos que nos orienten en el estudio. Basado en lo anteriormente mencionado, y sabiendo que no existe en nuestro medio publicaciones al respecto, creemos conveniente investigar la características clínicas y laboratoriales de la FOD clásica, y además de determinar si algunas de estas características se asocia a un subgrupo etiológico de FOD en nuestro Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2011 al 2014

3.2. Antecedentes del problema

Desde el primer reporte de casos realizado por Petersdorf y Beeson la Fiebre de Origen Desconocido se ha convertido en una entidad clínica que significa para el médico un verdadero reto diagnóstico. Basados en un análisis de 100 casos, ellos definieron la FOD como fiebre una temperatura mayor de 38.3°C al menos por 3 semanas y una ausencia de un diagnóstico claro luego de una semana de estudio hospitalario (1).

Posteriormente se han realizado diferentes reportes de series de casos de fiebre de origen desconocido, los iniciales poniendo hincapié en las etiologías y los últimos en las características clínicas, imagenológicas, laboratoriales para llegar al diagnóstico de una manera más rápida y más precisa.

Según los reportes de series de casos existen en general 5 grupos etiológicos de FOD: infecciones, cánceres, inflamatorias inmunológicas, misceláneas y un grupo de entidades no diagnosticadas (3). En general podemos decir que las causas infecciosas son las más frecuentes en la mayoría de serie de casos de FOD.

ShiXiao y colaboradores han llevado a cabo la más extensa revisión de casos de FOD, con un total de 997 casos, siendo analizados 779 y llegando a la conclusión que la causa de FOD más frecuente sigue siendo la infecciosa y en segundo lugar la inmuno-inflamatoria y quedando mucho más relegada las causas neoplásicas.(53)

Sipahi y col. realizó un análisis de 13 publicaciones de series de casos de FOD de Turquía entre los años 1990 y 2006. Ellos revisaron 857 casos que cumplieron los criterios de Petersdorf y Beeson. Las infecciones fueron la causa más frecuente de FOD (47%), le siguió la causa inflamatoria_ inmunológica (15.9%), luego la tumoral (14.7%). La etiología más frecuente

fue la tuberculosis (36%) seguida por la Brucelosis y la endocarditis infecciosa; la enfermedad de causa inmunológica más frecuente fue la enfermedad de Still, seguida por el Lupus; la causa tumoral más frecuente de FOD fue la Enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin. La causa de FOD no fue encontrada en 16.1% (4).

En cuanto a las características clínicas asociadas a FOD neoplásico en un estudio con linfomas se evidenció que los pacientes tenían temperaturas mayores de 39°C, presentaron más frecuentemente pancitopenia, hipoalbuminemia, DHL elevada y B2 microglobulina aumentada

Existen otros estudios donde la intención fue tratar de encontrar una pista diagnóstica que pueda orientar hacia uno de esos 3 principales grupos etiológicos y así acelerar el proceso diagnóstico. En los estudios de Series de casos se observaron que ciertas características clínicas eran propias o más específicas de uno de los 3 principales grupos diagnósticos, por lo tanto su hallazgo ayudaba y simplificaba el estudio, acortando el tiempo para su diagnóstico (5-7)

Goto y colaboradores realizaron un estudio con 226 pacientes con FOD en Japón, ellos encontraron que la causa más frecuente fue la infecciosa y dentro de esta la tuberculosis la causa líder, además notaron que dentro de las enfermedades no infecciosas, la enfermedad de Still fue predominante (26)

Gerasimos et al evaluó 22 pacientes con enfermedad de Still que se presentaron como Fiebre de Origen Desconocido, ellos evidenciaron niveles elevados tanto de ferritina así como niveles elevados de dímero D. Concluyendo que deberían ser incorporados como posibles criterios diagnósticos para el Enfermedad de Still del adulto (59)

Jing Zhang y colaboradores analizaron 66 casos de Linfoma como presentación de FOD. Ellos evidenciaron que los Linfomas que se presentan como FOD

tiene mal pronóstico y rápida progresión, además que son difíciles de diagnosticar notaron que el PET/TC ayudo en el procedo diagnóstico y que la biopsia fue mandatoria para el diagnóstico final (29)

Gaeta y colaboradores llevaron a cabo una revisión de casos clínicos extensa acerca de FOD, ellos llegaron a la conclusión que ningún algoritmo diagnóstico era en verdad aplicable y que lo más importante era determinar claves diagnósticas en la historia clínica, examen físico, laboratorio y seguir el juicio clínico. Asimismo notaron que la ferritina podía servir como marcador para diferenciar los subgrupos etiológicos de la FOD (32).

En el estudio de Efstathiou no se encontró relación entre el patrón de fiebre y el diagnóstico, así mismo la bradicardia relativa en otro estudio no tuvo valor predictivo para determinar el diagnóstico. Asimismo se evidenció que cuando la Proteína C reactiva > 6 mg/dl, Eosinofilos < 40 /ml y un nivel de ferritina < 500 ug/L fueron independientemente asociados con el diagnóstico de FOD de origen infeccioso (29).

Zezone evaluó a 144 pacientes con FOD y el evidenció que la causa más frecuente de FOD fueron las causas inmuno-inflamatorias y dentro de ellas, la Polimialgia reumática y la arteritis del Temporal (38).

Colpan realizó un análisis en 71 pacientes con FOD donde evidenció que las causas infecciosas eran las más frecuentes, además que la esplenomegalia y las adenopatías eran mas frecuentes en el subgrupo neoplásico (56)

Kleijn en una extensa y analítica revisión acerca de 167 casos de FOD llegó a la conclusión de que una detallada historia clínica y teniendo en cuenta ciertas claves diagnósticas son mucho más costo efectivas que otros procedimientos (38).

El doctor Seong además en un interesante estudio demostró que los pacientes con FOD clásica que tenían niveles de ferritina por encima de 561 ng/ml la etiología fue no infecciosa (61).

El Dr. Tolia además en una gran artículo refirió claves diagnósticas en pacientes con FOD, de manera no analítica, pero si basado en la experiencia. En este artículo refirió que un nivel de fosfatasa alcalina elevado podría indicarnos tuberculosis, hipernefroma o tiroiditis, además Trombocitosis > 600 000 ml sugiere cáncer o enfermedad medular y menos frecuentemente proceso infeccioso, dolorabilidad a nivel del trapecio sugiere absceso subdiafragmático, en la granulomatosis hepática el perfil hepático puede ser normal, los tumores pueden producir fiebres muy prolongadas, dolor en el cartílago de nariz, orejas, esternón con espiescleritis y Raynaud puede indicar Policondritis, fiebre baja con anemia podría sugerir enfermedad de Wilson (15). Otro artículo refirió que la hepatoesplenomegalia era más frecuente en pacientes con FOD neoplásica (32)

3.3. Marco Teórico

Teóricamente toda causa desencadenante de pirexia, entendiendo por tal cualquier proceso fisiológico o patológico que acarrea una elevación anormal de la temperatura corporal, ha sido en algún momento de la historia de origen desconocido. A medida que el hombre desentraña las principales causas de fiebre, también acota su ignorancia sobre las mismas. Este desconocimiento desemboca en la identificación de la Fiebre de origen desconocido (FOD) como un síndrome clínico con entidad propia a partir de su definición en la segunda mitad del siglo XX. Desde entonces hasta el momento presente, han sido identificadas más de 200 causas originarias de FOD, de las cuales aun las diez de mayor frecuencia no consiguen explicar el 30% del total de los casos acaecidos.

La mayoría de los procesos febriles son cortos y no requieren investigación diagnóstica o terapia específica. Algunos son manifestaciones de enfermedades serias, la mayoría de las cuales pueden ser rápidamente diagnosticadas y adecuadamente tratadas. Pero un pequeño pero importante grupo de procesos febriles son persistentes y difíciles de diagnosticar. Este subgrupo representa uno de los más grandes desafíos para el médico internista así como a veces frustrante cuando no se puede llegar al diagnóstico apropiado. Esto ha generado cientos de publicaciones de reporte de casos y serie de casos iniciando en 1955 con *Prolonged and Perplexing Fever* por Keefer and Leard y *Fever of Unknown Origin: Report on 100 Cases* por Petersdorf y Beeson en 1961 (1)

Hace cinco décadas Petersdorf y Beeson definieron FOD como una fiebre mayor o igual a 38,3°C en varias ocasiones por más de tres semanas y cuyo diagnóstico etiológico permanece desconocido después de una semana de estudio hospitalario. La exigencia de una temperatura de igual o mayor de 38,3°C es fundamental porque descarta la hipertermia habitual y las febrículas prolongadas cuya etiología y significación son distintas de la auténtica FOD; el límite de tres semanas es aceptado, ya que de esta manera permite excluir tanto a las fiebres de corta duración como a un número considerable de fiebres prolongadas que no alcanzan ese plazo de tiempo porque se autolimitan (en su mayoría de origen vírico) o porque se descubre la etiología. El tercer criterio ha sido sujeto a varias controversias, es impreciso y no se adapta a la realidad sanitaria de los hospitales de tercer nivel y los grandes centros hospitalarios de los países desarrollados, siendo talvez este criterio más valedero para los países menos desarrollados y hospitales de menor capacidad diagnóstica. Petersdorf posteriormente plantea como alternativa una semana de investigación ambulatorio intensiva e inteligente. Posteriormente Durak y Street redefinieron la FOD dividiéndola en 4 categorías: la FOD clásica, la FOD nosocomial, la FOD asociada a neutropenia y la FOD en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Las cuales se citan a continuación (2)

FOD Clásica: Temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ medida en varias ocasiones, que dura ≥ 3 semanas y ausencia de diagnóstico pese a un estudio hospitalario de 3 días o más de 2 visitas ambulatorias o de una semana de estudio intensivo e inteligente en la consulta externa.

FOD Nosocomial: Pacientes hospitalizados con temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ de por lo menos un día, sin un foco de infección previo a su admisión y ausencia de un diagnóstico tras tres días de estudio adecuado, con resultados microbiológicos negativos luego de 2 días de incubación

FOD Neutropénica: Temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ medida en varias ocasiones, en un paciente con recuento de neutrófilos $<500\mu\text{l}$ o en el que se prevé un descenso hasta ese nivel en el plazo de 1 o 2 días, sin encontrar causa específica después de 3 días de estudio, con resultados microbiológicos negativos luego de 2 días de incubación

FOD en infección por VIH: Temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ medida en varias ocasiones en más de 4 semanas en pacientes ambulatorios; o de más de 3 días en pacientes hospitalizados, infectados por VIH y ausencia de diagnóstico tras 3 días de estudio apropiado, con resultados microbiológicos negativos luego de 2 días de incubación.

Además de estos cuatro tipos de FOD, según la etiología la podemos dividir en cinco grandes grupos: de etiología infecciosa, neoplásica, reumatológica, miscelánea y no diagnosticada. La prevalencia de cada entidad puede variar dependiendo de las características epidemiológicas y geográficas de cada población. Actualmente las entidades infecciosas son las que ocupan el primer lugar con un 25-30% de los casos, en segundo lugar las enfermedades inflamatorias con un 20-25%, en tercer lugar las enfermedades neoplásicas con un 15%, las entidades misceláneas llegan a ser un 10% y las no diagnosticadas pueden llegar hasta un 30% en algunos estudios, aunque esto ha ido

disminuyendo probablemente gracias a la mayor herramienta diagnóstica que se dispone y enfoques diagnósticos que se han propuesto; registrándose tasas tan bajas como 8% de FOD no diagnosticadas (5-9).

Existen reporte de casos y serie de casos donde se puede considerar que hasta 200 enfermedades pueden presentarse como FOD. Numerosos estudios de casos retrospectivos y prospectivos han reportado que no se ha llegado al diagnóstico en aproximadamente el 30% de los casos de FOD (10-15)

En una revisión reciente se trató de determinar las claves diagnósticas basadas en la historia clínica, examen físico y exámenes complementarios pertinentes basados en un enfoque de tres pasos, dirigiéndose según los hallazgos a uno de los subgrupos etiológicos antes mencionados. (16-22)

Existen extensas revisiones de casos clínicos que sobrepasan los 500 pacientes y en todas de ellas la causa más frecuente de FOD es la infecciosa y dentro de ellas la TBC pulmonar. En el subgrupo inmuno-inflamatorio, es un grupo que viene en aumento, las enfermedades del colágeno y las vasculitis son las que llevan la delantera al lado de la Enfermedad de Still (23-28).

Existen muy pocos estudios que abordan las características clínicas de los pacientes con FOD clásico, es más en nuestro medio no existe ningún estudio de FOD. En cuanto a las características clínicas asociadas a FOD neoplásico en un estudio con linfomas se evidenció que los pacientes tenían temperaturas mayores de 39°C, presentaron más frecuentemente pancitopenia, hipoalbuminemia, DHL elevada y B2 microglobulina aumentada. Otro estudio no encontró relación entre el patrón de fiebre y el diagnóstico, así mismo la bradicardia relativa en otro estudio no tuvo valor predictivo para determinar el diagnóstico. En otro estudio se evidenció que cuando la Proteína C reactiva > 6 mg/dl, Eosinófilos < 40/ml y un nivel de ferritina < 500 ug/L fueron independientemente asociado con el diagnóstico de FOD de origen infeccioso

(29). En otro estudio además demostró que los pacientes con FOD clásica que tenían niveles de ferritina por encima de 561 ng/ml la etiología fue no infecciosa (30).

En una gran artículo refirió claves diagnósticas en pacientes con FOD, pero de manera no analítica, pero si basado en la experiencia. En este artículo refirió que un nivel de fosfatasa alcalina elevado podría indicarnos tuberculosis, hipernefroma o tiroiditis, además Trombocitosis > 600 000 ml sugiere cáncer o enfermedad medular y menos frecuentemente proceso infeccioso, dolorabilidad a nivel del trapecio sugiere absceso subdiafragmático, en la granulomatosis hepática el perfil hepático puede ser normal, los tumores pueden producir fiebres muy prolongadas, dolor en el cartílago de nariz, orejas, esternón con espiescleritis y Raynaud puede indicar Policondritis, fiebre baja con anemia podría sugerir enfermedad de Wilson (15). Otro artículo refirió que la hepatoesplenomegalia era más frecuente en pacientes con FOD neoplásica (32) El test de Naproxeno fue primero descrito por Chang un oncólogo. Usando Naproxeno por un periodo de 3 días consecutivos a una dosis de 375mg dos veces al día, Chang fue capaz de diferenciar entre FOD de origen neoplásica de origen infecciosa. El test de Naproxeno es considerado positivo cuando hay una rápida y sostenida caída de la fiebre en los tres días que dura el test. Fiebre de origen neoplásico recurre luego de la suspensión de Naproxeno. Pacientes con procesos infecciosos se mantienen febriles o existe una leve caída de la temperatura durante el periodo de la prueba. Se podrían usar otros AINEs pero la experiencia con estos otros AINEs es limitada. El test de Naproxeno no sirve y no es útil para diferenciar enfermedades neoplásicas de otras entidades no infecciosas (33)

Asimismo existen diversos trabajos que tratan de encontrar el camino más rápido al diagnóstico para ellos se analizan diferentes claves diagnósticas, encontrándose que las más importantes son la ferritina y el nivel de PCR elevado (34- 39)

En países de América Latina, así como en otros que están en vías de desarrollo, se enfrenta el problema de no poder seguir las recomendaciones dadas por los autores anglosajones de manera precisa (40-41). Por cuestiones de equipo tecnológico, el diagnóstico etiológico se queda a mitad del camino, constituyendo con esto una pérdida de tiempo y frustración para el médico tratante.

En nuestro país no existe ningún reporte al respecto de esta patología, por lo tanto un estudio de esta naturaleza tiene gran valor y aplicación a nuestra realidad conocer que datos clínicos y laboratoriales nos pueden ayudar a un diagnóstico más precoz y adecuado en la Fiebre de Origen Desconocido

3.4. Hipótesis

Cuales son las características clínicas y laboratoriales que nos podrían orientar hacia cual subgrupo etiológico pertenece un paciente con Fiebre de Origen Desconocido

3.5. Objetivos

3.5.1. General

- Determinar las características clínicas y laboratoriales que nos permita establecer el subgrupo etiológico de los pacientes con Fiebre de Origen Desconocido en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2011 - 2014

3.5.2. Específicos

- Determinar las características epidemiológicas en los pacientes con FOD clásica en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2011-2014

- Establecer cuales fueron los síntomas o signos que se presentaron con más frecuencia en cada subgrupo etiológico de FOD clásico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2011-2014
- Determinar cuales fueron los hallazgos de laboratorio que se presentaron con más frecuencia en cada subgrupo etiológico de FOD clásico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2011-2014
- Establecer que subgrupo etiológico (infeccioso, neoplásico, inmunológico) es la causa más frecuente de FOD clásico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2011-2014

4.- MATERIAL Y METODOS

4.1. Tipo de Estudio

El presente estudio es de tipo observacional descriptivo prospectivo

4.2. Diseño de Investigación

El diseño de investigación es descriptivo y observacional porque no se manipularan las variables,prospectivo porque se recolectaran los datos conforme los pacientes vayan ingresando según los criterios de inclusión. La toma de datos será de pacientes desde el año 2011 hasta el año 2014 en el Hospital nacional arzobispo Loayza.

4.3. Universo y Población

El Hospital Nacional Arzobispo Loayza es un Hospital nivel 3 – II, centro de referencia a nivel nacional, donde se reciben pacientes de las tres regiones naturales del país, por lo tanto la patología es rica y múltiple. El Hospital cuenta con 9 pabellones de hospitalización para el área de Medicina Interna, cada uno

cuenta con 30 camas, lo cual hace un total de 270 camas aproximadamente, sin contar con otras camas de las otras especialidades. Aproximadamente el hospital atiende un promedio de 10 000 pacientes/año en el área de hospitalización de Medicina Interna

4.4. Muestra de Estudio

Se obtuvo una muestra por conveniencia, reclutada en forma consecutiva para los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión hasta completar el tiempo que se estableció en el estudio desde el año 2011 hasta el año 2014 en el HNAL.

4.5. Criterio de Inclusión

- Todos los pacientes con temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ medida en varias ocasiones que duró más de ≥ 3 semanas, en ausencia de diagnóstico pese a un estudio hospitalario de 3 días, que fueron hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde el año 2011 al año 2014
- Pacientes con edad ≥ 18 años
- Pacientes con FOD en quienes se puedan obtener todos los datos de la historia clínica.
- Consentimiento informado

4.6. Criterio de Exclusión

- Pacientes con antecedente de infección por VIH
- Pacientes gestantes
- Pacientes que cumplan criterios de Durack y Street para FOD nosocomial
- Pacientes que cumplan criterios de Durack y Street para FOD en neutropenia

4.7. Descripción de Variables

4.7.1. Variables Dependientes:

Cualitativas: FOD subgrupo infeccioso, subgrupo inmuno-inflamatorio, subgrupo neoplásico

4.7.2. Variables Independientes

Cualitativas: sexo, consumo de tabaco, alcohol, drogas, viaje en el último año, contacto con animales, uso de antibióticos previo, , tratamiento inmunosupresor, antecedente de diabetes, cirrosis, enfermedad renal crónica, antecedente de TBC, contacto TBC, tipo de fiebre, momento del día de la fiebre, sudoración nocturna, escalofríos, tos dolor lumbar, dolor abdominal, artralgias, mialgias, dolor ocular, prurito, pérdida de peso mayor del 10%, rash, inyección conjuntival, adenopatías, bradicardia relativa, artritis, hepatomegalia, esplenomegalia, presencia de microhematuria, , presencia de proteinuria significativa, adenopatías retroperitoneales, .

Cuantitativas: edad, número de parejas sexuales, días de fiebre antes de hospitalización, días de fiebre antes del diagnóstico, nivel de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, Eosinófilos, nivel de fosfatasa alcalina, TGP, bilirrubina total, GGT, nivel de ferritina, nivel de PCR, nivel de VSG, nivel de DHL, nivel de B2 microglobulina, nivel de proteínas albuminaséica

4.7.3. Operacionalización de las Variables

Tiempo de enfermedad con FOD	Clínica	Cefalea Sudoración Escalofríos Tos Dolor lumbar Dolor abdominal Artralgia Mialgia Dolor ocular Prurito Pérdida de Peso Rash Inyección Conjuntival Adenopatías Bradicardia relativa Hepatomegalia Esplenomegalia	Valor de cada indicador según el laboratorio del HNAL	enfermedad del paciente Ausencia del signo clínico durante la enfermedad del paciente	Razón	n de datos Ficha de recolección de datos
Signos Clínicos	Clínica			Valor numérico de cada signo laboratorial que indique el resultado de laboratorio específico	Nominal	Ficha de recolección de datos
Signos Laboratorios	Examen laboratorial	Hemoglobina Leucocitos Neutrófilos Linfocitos Eosinófilos Plaquetas TGP Bilirrubina total Fosfatasa Alcalina GGT Ferritina VSG PCR DHL Proteinuria B2 microglobulina Proteínas totales Albumina			Razón	Ficha de recolección de datos

4.8. Tareas Específicas

Se realizará una revisión extensa de las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente, recolectando los datos mencionados para el estudio y realizando el seguimiento

respectivo durante la hospitalización. Asimismo se recolectaron los datos clínicos y laboratoriales dentro de la primera semana de hospitalización de los pacientes. Estos datos se llenaron a través de una ficha de recolección de datos.

4.9. Procesamiento de Datos

Los datos serán codificados, revisados y analizados con la ayuda del programa Excel versión 2010 y el STATA v 11.

Para las variables cuantitativas se calculará la media y la desviación estándar, para las variables categóricas se realizarán porcentajes y/o frecuencias.

Se realizará análisis bivariado; para las variables continuas se aplicará la prueba ANOVA y para las variables categóricas Chi cuadrado y/o prueba exacta de Fisher. En caso las variables no tengan distribución normal comprobada con la prueba Shapiro-Swilk se realizará la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

La significancia estadística será denotada por una $p < 0.05$.

5.- RESULTADOS

Tabla N°1: Características epidemiológicas en los pacientes con FOD clásica en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza

	TOTAL (n = 52)	INFECCIOSA (n = 28)	INMUNOLOGICA (n = 14)	NEOPLASICA (n = 10)
Edad	47,1 (SD+/-18,2)	46,5 (SD+/-18,5)	43,07 (SD+/-17,06)	54,4 (SD+/-18,68)
Sexo: Masculino	25 (48,08%)	11 (44%)	6 (24%)	8 (32%)
Sexo: Femenino	27 (51,92%)	17 (62,96%)	8 (29,63%)	2 (7,41%)
Tabaco	6 (11,54%)	1 (3,57 %)	3 (21,42%)	2 (20%)
Alcohol	4 (7,69%)	3 (10,71%)	0 (0%)	1 (10%)
Drogas	2 (3,85%)	1 (3,57%)	0 (0%)	1 (10%)
N° PS	2,9 (SD +/- 1,81)	3,07 (SD +/- 1,08)	2,35 (SD +/- 1,73)	3,2 (SD +/- 1,39)
Cont Animales	36 (69,23%)	20 (71,43%)	8 (57,14%)	8 (80%)
ATB previos	30 (57,69%)	16 (57,14%)	6 (42,85%)	8 (80%)
Diabetes	5 (9,62%)	3 (10,71%)	0 (0%)	2 (20%)
Cirrosis	1 (1,92%)	1 (3,57%)	0 (0%)	0 (0%)
ERC	1 (1,92%)	1 (3,57%)	0 (0%)	0 (0%)
Contacto TBC	18 (34,62%)	7 (25%)	4 (28,57%)	7 (70%)
Antecedente TBC	8 (15,38%)	2 (7,14%)	3 (21,43%)	3 (30%)

SD: desviación estándar

n = número de pacientes

Tabla N°2: Características clínicas que se presentaron con más frecuencia en cada subgrupo etiológico de FOD clásico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza

	TOTAL (n = 52)	INFECCIOSA (n = 28)	INMUNOLOGIC A (n = 14)	NEOPLASICA (n = 10)
Fiebre antes de H	26,86 (SD+/-30,2)	23,35 (SD+/-21,85)	29,57 (SD+/-43,68)	32,9 (SD+/-30,32)
Fiebre durante H	17,46 (SD+/-7,84)	17,78 (SD+/-7,98)	17,07 (SD+/-7,73)	17,1 (SD+/-8,37)
Fiebre Continua	6 (11,54%)	5 (17,86%)	1 (7,14%)	0 (0%)
Fiebre Intermittente	20 (38,96%)	12 (42,86%)	7 (50%)	1 (10%)
Fiebre Irregular	26 (50%)	11 (39,29%)	6 (42,86%)	9 (90% %)
Fiebre Vespertina	23 (44,23%)	13 (46,43%)	5 (35,71%)	5 (50% %)
Fiebre día y noche	29 (55,77%)	15 (53,57%)	9 (64,29%)	5 (50%)
Sudoración	25 (48,08%)	16 (57,14%)	4 (28,57%)	5 (50%)
Escalofríos	15 (28,85%)	11 (73,33%)	2 (13,33%)	2 (20%)
Tos	20 (38,46%)	9 (32,14%)	5 (35,71%)	6 (60%)
Dolor Lumbar	14 (26,92%)	7 (25%)	4 (28,57%)	3 (30%)
Dolor abdominal	25 (48,08%)	16 (57,14%)	3 (21,43%)	3 (30%)
Artralgias	23 (44,23%)	9 (32,14%)	11 (78,57%)	3 (30%)
Mialgias	10 (19,23%)	3 (10,71%)	6 (42,86%)	1 (10%)
Dolor Ocular	2 (3,85%)	1 (3,57%)	1 (7,14%)	0 (0%)
Prurito	8 (15,32%)	1 (3,57%)	5 (35,71%)	2 (20%)
Perdida de Peso	27 (51,92%)	12 (42,86%)	7 (50%)	8 (80%)
Rash	13 (25%)	4 (14,29%)	6 (42,86%)	3 (30%)
Inyec conjuntival	6 (11,54%)	3 (10,71%)	2 (14,29%)	1 (10%)
Adenopatías	20 (38,46%)	12 (42,86%)	2 (14,29%)	6 (60%)
Artritis	6 (11,54%)	0 (0%)	5 (35,71%)	1 (10%)
Bradicardia	9 (17,31%)	6 (21,43%)	1 (7,14%)	2 (20%)
Hepatomegalia	32 (61,54%)	18 (64,29%)	6 (42,86%)	8 (80%)
Esplenomegalia	18 (34,62%)	8 (32,14%)	3 (21,43%)	6 (60%)

SD: desviación estándar

n = número de pacientes

Tabla N°3: Hallazgos de laboratorio que se presentaron con más frecuencia en cada subgrupo etiológico de FOD clásico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza

	TOTAL (n = 52)	INFECCIOSA (n = 28)	INMUNOLOGICA (n = 14)	NEOPLASICA (n = 10)
Leucocitos	10968 (SD+/-4597)	11820 (SD+/-3419)	12876 (SD+/-5120)	5911 (SD+/-3241)
Neutrófilos	8586 (SD+/-4100)	9199 (SD+/-2833)	10515 (SD+/-4852)	4170 (SD+/-2927)
Linfocitos	1599 (SD+/-677)	1762 (SD+/-728)	1477 (SD+/-488)	1315 (SD+/-684)
Eosinófilos	249 (SD+/-786)	159 (SD+/-189)	534 (SD+/-1487)	101 (SD+/-157)
Monocitos	453 (SD+/-50)	544 (SD+/-378)	350 (SD+/-177)	340 (SD+/-235)
Plaquetas	356019 (SD+/-192591)	360250 (SD+/-166412)	500642 (SD+/-153989)	141700 (SD+/-96048)
TGP	49 (SD+/-25)	56,57 (SD+/-25)	36,28 (SD+/-23)	50 (SD+/-24)
Bilirrubina	0,89 (SD+/-0,44)	0,83 (SD+/-0,32)	0,71 (SD+/-0,27)	1,32 (SD+/-0,63)
Fosfat. Alcal.	320 (SD+/-185)	335 (SD+/-178)	224 (SD+/-102)	410 (SD+/-244)
GGTP	114 (SD+/-102)	130 (SD+/-178)	73 (SD+/-55)	128 (SD+/-113)
Ferritina	448 (SD+/-351)	275 (SD+/-102)	726 (SD+/-521)	545 (SD+/-230)
Microhemat	6 (11,5%)	4 (14,29%)	0 (0%)	2 (20%)
P.C.R.	11,71 (SD+/-6,7)	12,91 (SD+/-6,06)	13,3 (SD+/-8,03)	6,15 (SD+/-2,97)
V.S.G.	58,8 (SD+/-25)	51,53 (SD+/-21)	65,57 (SD+/-29,35)	69 (SD+/-27,78)
D.H.L.	638 (SD+/-1214)	405 (SD+/-152)	466 (SD+/-226)	1529 (SD+/-2667)
Proteinuria	2 (3,85%)	1 (3,57%)	1 (7,14%)	0 (0%)
LAD retroper	4 (7,69%)	2 (7,14%)	0 (0%)	2 (20%)
B2 microglob	3,31 (SD+/-2,35)	3,32 (SD+/-2,87)	2,65 (SD+/-0,57)	4,23 (SD+/-2,13)
Proteínas	5,94 (SD+/-0,7)	5,99 (SD+/-0,67)	6 (SD+/-0,86)	5,7 (SD+/-0,53)
Albumina	3,31 (SD+/-0,58)	3,33 (SD+/-0,57)	3,58 (SD+/-0,57)	2,86 (SD+/-0,37)

SD: desviación estándar

n = número de pacientes

Tabla N°4: Subgrupo etiológico y causa más frecuente de FOD clásico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza

CAUSA MÁS FRECUENTE DE FOD	N° de casos (porcentaje)
INFECCIOSA	28 (46,7%)
Tuberculosis	10 (16,6%)
- Multisistémica	
- Renal	
- Peritoneal	
- Ósea	
- Pancreática	
Endocarditis	5 (8,3%)
Abscesos Abdominal	3 (5%)
Brucelosis	2 (3,3%)
Otros	8 (13,3%)
INMUNOLÓGICA	14 (23,3%)
Enfermedad de Still del adulto	4 (6,6%)
Vasculitis	3 (5%)
Lupus Eritematoso Sistémico	2 (2,3%)
Otros	5 (8,3%)
NEOPLASICA	10 (16,7%)
Linfoma No Hodgkin Cel B	3 (5%)
Linfoma de Células T	2 (2,3%)
Leucemia Aguda	2 (2,3%)
Otros	3 (5%)
NO DIAGNOSTICO	8 (13,3%)

TABLA N° 5: Análisis Bivariado de las características clínicas y los subgrupos etiológicos de FOD en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza

VARIABLES	INFECCIOSA (n = 28)	INMUNOLOGICA (n = 14)	NEOPLASICA (n = 10)	P valor
Contacto TBC^a	7 (25%)	4 (28,6%)	7 (70 %)	0.045
Artralgias^a	9 (32,1%)	11 (78,6%)	3 (30%)	0.01
Prurito^a	1 (3,6%)	5 (35,7%)	2 (20%)	0.014
Artritis^a	0 (0%)	5 (35,71%)	1 (10%)	0.003
Leucocitos^b	11820 (SD+/-3419)	12876 (SD+/-5120)	5911 (SD+/-3241)	0.001
Neutrófilos^b	9199 (SD+/-2833)	10515 (SD+/-4852)	4170 (SD+/-2927)	0.006
Plaquetas^b	360250 (SD+/-166412)	500642 (SD+/-153989)	141700 (SD+/-96048)	0.001
Bilirrubinas^b	0,83 (SD+/-0,32)	0,71 (SD+/-0,27)	1,32 (SD+/-0,63)	0.008
TGP^b	56 (SD +/-25)	36 (SD +/-24)	50 (SD +/-25)	0.049
Fosfatasa alcalina^b	335 (SD+/-178)	224 (SD+/-102)	410 (SD+/-244)	0.02
GGTP^b	130 (SD+/-178)	73 (SD+/-55)	128 (SD+/-113)	0.049
Ferritina^b	275 (SD+/-102)	726 (SD+/-521)	545 (SD+/-230)	0.0006
DHL^b	405 (SD+/-152)	466 (SD+/-226)	1529 (SD+/-2667)	0.025
Prot C reactiva^b	12,91 (SD+/-6,06)	13,3 (SD+/-8,03)	6,15 (SD+/-2,97)	0.0036
B2 microglobulina^b	3,32 (SD+/-2,87)	2,65 (SD+/-0,57)	4,23 (SD+/-2,13)	0.01
Albumina sérica^b	3,33 (SD+/-0,57)	3,58 (SD+/-0,57)	2,86 (SD+/-0,37)	0.008

a°: Prueba de chi2 o exacta de Fisher

b°: Test de ANOVA o Kruskal Wallis

6.- DISCUSIÓN

Con respecto a los hallazgos epidemiológicos de FOD podemos decir que en el sexo hubieron más casos de mujeres (52%) en contraposición a los hallazgos de otros reportes, esto talvez porque el Hospital Loayza tiene un pabellón más de mujeres que de hombre en el área de hospitalización de Medicina Interna. La edad promedio fue similar que en estudios previos, además en el análisis bivariado se evidenció que los pacientes con mayor edad fueron los que tuvieron más casos de neoplasia, sin llegar a ser esta observación significativa, este hallazgo es concordante con el estudio de Colpan (56). Con respecto al uso de antibióticos, más de la mitad los había tomado previamente, esto talvez por una automedicación de nuestra población, en estudios previos igualmente se observa este hallazgo, sin que altere el curso de la enfermedad de fondo. Un dato interesante es el contacto previo TBC, este hallazgo fue más importante en el subgrupo neoplásico, el cual no tiene relación causal aparente; sin embargo en el grupo de FOD infeccioso se evidenció este dato con menor frecuencia, en contraposición a los datos epidemiológicos de la tuberculosis; esto a su vez soporta la idea que clásicamente se dice: La Fiebre de Origen Desconocido es una presentación atípica de una enfermedad común.

En lo que concierne a los datos clínicos podemos decir que la duración de la fiebre fue semejante a reportes previos, con una duración durante la hospitalización semejante en los 3 grupos; aunque en reportes previos revelan que el FOD de origen inmunológico suele ser el que presenta mayor estancia hospitalaria y probablemente en los pacientes que no se llega al diagnóstico se ha sugerido que la causa es inmunológica y además en este subgrupo es donde se suelen hacer un mayor número de procedimientos invasivos para llegar al diagnóstico (38) Esto no se evidenció en el estudio, probablemente al reducido número de pacientes con FOD inmunológica y debido a que la causa más frecuente de FOD inmunológica fue Enfermedad de Still cuyo diagnóstico basado en los criterios de Yamaguchi suele dar el diagnóstico de manera

relativamente precoz (59, 60). El tipo de fiebre más frecuente fue la irregular, vista también en reportes previos, la cual no nos permite realizar un enfoque diagnóstico basado en esta. Asimismo la sudoración y los escalofríos se evidenciaron con más frecuencia en el subgrupo de FOD infeccioso, pero sin llegar a tener un nivel de significación estadística; en literatura previa tampoco soporta tal hallazgo. Donde si se encontró una frecuencia aumentada de artralgia, artritis, mialgia y prurito fue en el subgrupo de FOD inmunológico, pero sólo la artralgia, artritis y prurito mostraron en el análisis bivariado significancia estadística. En el estudio del Dr. Efstathios se encontró en el análisis bivariado diferencia entre las causas no infecciosas y las infecciosas en relación al rash, artritis y adenopatías, sin embargo en el análisis de regresión logística no se evidenció tal hallazgo, talvez debido al tamaño de muestra reducido, además en otro estudio del Dr. Seong Eun no encuentra diferencias en relación a estas variables en los diferentes subgrupos de FOD (58,61); debemos tener en cuenta que la mayoría de nuestros casos de FOD inmunológica fueron los casos de Enfermedad de Still y justamente esta patología se caracteriza por presentar artralgia, artritis, rash de una manera bastante constante, talvez por esta razón se evidenció tal hallazgo. Otra variable importante fue la perdida de peso que se presentó con mayor frecuencia en el subgrupo de FOD neoplásico, pero sin alcanzar un nivel de significancia estadística, es más esto es avalado por estudios previos en donde la perdida de peso no nos ayuda para diferenciar entre grupos de FOD. Por último un dato interesante fue el hallazgo bastante frecuente de hepatomegalia (61,5%) esplenomegalia (34,6%) y adenopatías (38,4%) en el subgrupo de FOD neoplásico; en el estudio del Dr. Efstathiou se encontró que las tres variables eran más frecuentes en el subgrupo de FOD no infeccioso, siendo sólo las adenopatías significativa en el análisis bivariado, pero no en la regresión logística múltiple; mismo resultados fueron evidenciados en un estudio en población China (61). En el estudio de Colpan de evidenció que tanto la esplenomegalia como las adenopatías fueron mucho más frecuentes en el subgrupo neoplásico y alcanzaron significación estadística. El

estudio soporta estos datos de reportes previos, pudiendo alcanzar estas variables significancia estadística con una mayor población estudiada.

En relación a los datos de laboratorio podemos decir que se encontraron varias variables con significancia estadística en el análisis bivariado que detallamos y analizamos a continuación. Se encontró un mayor número de leucocitos y neutrófilos en pacientes con FOD infecciosa e inmunológica, y mucho menor en el grupo de FOD neoplásica demostrando una diferencia entre los grupos en relación a la de FOD neoplásica, esto debido probablemente al alto número de casos de linfoma hallados en este subgrupo etiológico; además la literatura soporta esta evidencia, en un estudio del Dr. Jing Zhang que evaluó 66 casos de linfoma que se presentaron como FOD, él evidenció que la mayoría de los pacientes presentaron pancitopenia o niveles normales de leucocitos, lo cual fue estadísticamente significativo (62), asimismo en el estudio de Colpan también se encontró un nivel normal o disminuido de leucocitos en el subgrupo de FOD neoplásica (56). Asimismo se encontró un menor número de plaquetas en el subgrupo de FOD neoplásica probablemente debido a la extensión de la enfermedad, en este caso linfoma, que como bien lo detalló en sus hallazgos el Dr. Zhang, la mayoría de los pacientes con linfoma que se presentaron como FOD tuvieron una rápida progresión, un estadio más avanzado, con importante compromiso hematológico y hepático (61). Con respecto a los Eosinófilos, en estudios previos antiguos y actuales, la eosinopenia era considerada un marcador importante para diferenciar entre FOD infeccioso y no infeccioso. En estudios previos se ha encontrado que la eosinopenia es un marcador útil para diferenciar desordenes infecciosos de los no infecciosos; la eosinopenia se ha encontrado que tiene una sensibilidad de 56% y 92% de especificidad para enfermedades infecciosas; sin embargo en nuestro estudio como en otros no se evidenció tales hallazgos, nuevamente esto podría deberse al tipo de patología subyacente, si bien es cierto que las infecciones bacterianas suelen cursar con eosinopenia, la tuberculosis es la excepción, pues suele cursar con Eosinófilos normales o aumentados, y es más entra en el diagnóstico diferencial de

Hipereosinofilia, esto podría explicar el porqué de nuestros hallazgos (56,57,61). Con referencia al perfil hepático se encontró que en nivel de bilirrubinas estaban mayormente aumentadas en el subgrupo neoplásico, esto talvez a la infiltración del linfoma a nivel hepático o micrometástasis aún no evidenciadas en los estudios de imágenes. En relación a la TGP se vio incrementada en las causas infecciosas y neoplásicas, debido probablemente a que el FOD infeccioso suele tener cierto componente inflamatorio hepático al igual que el FOD neoplásico representadas por los linfomas y como bien se describen las enfermedades inmunológicas suelen tener poco o ningún componente inflamatorio hepático, salvo las hepatitis autoinmunes, que no se encontró ningún caso de estos como causa de FOD. Con respecto a la fosfatasa alcalina y a la GGTP ambas estuvieron aumentadas en los procesos infecciosos y neoplásicos, en los infecciosos probablemente por microabscesos o microgranulomas, recordemos que la TBC fue la causa más frecuente dentro del grupo de FOD infeccioso; y en el FOD neoplásico debido a infiltración por parte del linfoma o micrometástasis que daban el patrón de masa ocupante hepática, estos hallazgos además son soportados por reportes previos que denotan tales hallazgos, pero sin una significancia estadística. En relación al nivel de DHL y b2 microglobulina, se observó un marcado aumento en las causas neoplásicas, esto debido nuevamente a los linfomas, que en un estudio de linfomas que se presentaron como FOD se evidenció que existía una diferencia importante en relación al nivel de DHL y b2 microglobulina, que los linfomas que se presentaron como FOD tuvieron niveles más altos de DHL y b2 microglobulina que los pacientes con linfoma que no se presentaron como FOD, esto relacionado además a su mal pronóstico y evolución negativa (61). Con respecto al nivel de albumina, se encontró más baja en los pacientes con FOD neoplásica, este hallazgo fue similar en estudios previos probablemente a lo crónico del cuadro, al consumo de proteínas y a la hiporexia del paciente, siendo además un marcador de mal pronóstico y frecuentemente encontrado en pacientes con FOD y linfoma. Con respecto a la Proteína C reactiva se evidenció un mayor nivel en los pacientes con FOD infecciosa e inmunológica,

y mucho menor en las causas neoplásicas, hallazgo que es de esperarse teniendo en cuenta el proceso inflamatorio subyacente que ocurre en estas patologías, y de no esperarse en el subgrupo de FOD neoplásico. En un estudio se encontró que los niveles de PCR eran más elevados en los pacientes con FOD infeccioso que en los pacientes con FOD no infeccioso, el análisis alcanzó significancia estadística. Sin embargo podríamos usar más esta variable por su valor predictivo negativo alto cuando sus niveles son bajos que por su valor predictivo positivo. En relación a la Ferritina los resultados muestran que se encontraron niveles más bajos en pacientes con FOD infeccioso, en múltiples estudios se ha evidenciado esta tendencia, es más en uno de ellos se logró determinar un nivel de corte, con una ferritina mayor de 561 ng/dl predijo que el origen del FOD fue no infeccioso. Ya que los pacientes con neoplasias hematológicas tienen una inmunidad celular reducida y un incremento de ferritina, los niveles de ferritina han sido pensado tener algún rol en la inmunidad; además la ferritina está relacionado a inflamación y podría estar incrementado en la presencia de inflamación crónica.. La data sugiera que el nivel de ferritina puede ser un marcador importante para diferenciar los FOD infecciosos de los no infecciosos.

LA etiología de la Fiebre de Origen Desconocido (FOD) fue agrupada de la siguiente manera: Infecciones 28(46,7 %), Inmunológicas 23,3 %, Neoplásicas 16,7 %. Las infecciones han sido reportadas como las causas más frecuentes de FOD en varios estudios posteriores, siendo la tuberculosis la causa principal de este grupo sobretodo en países en vías de desarrollo, (28,29,38,39,52-55). En últimos estudios epidemiológicos de FOD se evidencia un aumento creciente por parte del grupo de FOD neoplásico, hasta en algunos estudios se erige como el subgrupo más importante (55). En nuestro medio la tuberculosis tiene una alta prevalencia e incidencia, no siendo raro encontrarla liderando en grupo de las enfermedades infecciosas de FOD; además cabe destacar que sobretodo las formas extrapulmonares fueron la forma de presentación más frecuente, así mismo el antecedente de contacto no fue lo común, como bien se señala en el

FOD, (6). Con respecto al subgrupo de FOD inmunológico podemos decir que la enfermedad de Still del Adulto es la causa más frecuente en concordancia con estudios previamente publicados (5,10,56,58). En el subgrupo de FOD neoplásico la causa más frecuente fueron los Linfomas y de estos los de las células B; los reportes realizados igualmente encuentran estos hallazgos. (28,29,39,52-58).

Pese a los múltiples hallazgos del estudio no se puede concluir de manera categórica que exista una relación significativa entre las características clínico-laboratorias y los subgrupos etiológicos de FOD debido a la población pequeña del estudio y que estos hallazgos seguramente han sido influenciados en función a la frecuencia de las enfermedades más prevalentes en los distintos grupos de FOD, sin embargo esto pone de manifiesto que existen múltiples variables que podrían ser utilizadas en grupo y talvez de esta manera aumentar la posibilidad de diferenciar los subgrupos etiológicos de FOD

7.- CONCLUSIONES

La causa más frecuente de FOD en el HNAL fue de etiología infecciosa y dentro de estas la tuberculosis extrapulmonar fue la más frecuente, en segundo lugar quedó la etiología inmunológica cuya causa más frecuente fue la enfermedad de Still del adulto y por último la etiología neoplásica cuya causa más frecuente fueron los Linfomas.

El subgrupo de FOD infeccioso se asoció a un nivel de ferritina más bajo. El subgrupo de FOD inmunológico se asoció a la presencia de artralgias, artritis y prurito, además de un nivel más bajo de TGP, fosfatasa alcalina y GGTP. El subgrupo de FOD neoplásico se asoció a una menor nivel de leucocitos, polimorfonucleares, plaquetas, proteína C reactiva y albumina sérica y a un nivel más elevado de bilirrubina total, DHL, B2 microglobulina

8.- RECOMENDACIONES

Se podrían definir de mejor manera los hallazgos encontrados con una mayor muestra de población

Hubiera sido importante tener en cuenta la radiografía de tórax y sus hallazgos, pero como fue difícil estandarizar esta variable por lo que no se tomó en cuenta

El test de Naproxeno sólo se usó en una pequeña parte de los pacientes debido a que este dependía del médico tratante y el estudio no era intervencionista, sin embargo en estudios previos se evidencia de que pudiera tener un valor predictivo positivo para FOD de origen neoplásico

Asimismo sería interesante plantear un estudio donde se pudieran aplicar estos hallazgos encontrados en nuestro estudio y ver si es posible acortar el tiempo para llegar al diagnóstico etiológico

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Petersdorf RG, Besson DB. Fever of Unexplained Origin: Report on 100 cases. *Medicine* 1961;40:1-30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *CurrClin Top Infect Dis* 1991;11:35–51
3. Kaya A, Ergul N, Kilic F. The management and the diagnosis of fever of unknown origin. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 11 (8), 805-815. 2013
4. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, *et al.* Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990–2006. *Med. Sci. Monit.* 13(7), CR318–CR322 (2007).
5. Arnow PM, Fpaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575-80.
6. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1137–87
7. Elisabeth Botelho-Nevers, Didier Raoult. Fever of Unknown Origin Due to Rickettsioses. *InfectDisClin N Am* 21 (2007) 997–1011
8. Dennis J. Cleri, Anthony J. Ricketti, John R. Vernaleo. Fever of Unknown Origin Due to Zoonoses. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 963–996
9. Sari Tal, Vladimir Guller, Alexander Gurevich. Fever of Unknown Origin in Older Adults. *ClinGeriatrMed* 23 (2007) 649–668
10. Goto y col. A Retrospective Review of 226 Hospitalized Patients with Fever
11. Gerardo Palafox Castelán,* Juan Pablo Martín del Campo Hurtado. Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna. *MedIntMex* 2011;27(6):573-585
12. Dean C. Norman, Megan Bernadette Wong, Thomas T. Yoshikawa. Fever of Unknown Origin in Older Persons. *InfectDisClin N Am* 21 (2007) 937–945
13. Jason J. Bofinger, David Schlossberg. Fever of Unknown Origin Caused by Tuberculosis. *InfectDisClin N Am* 21 (2007) 947–962
14. Daniel C. Knockaert. Recurrent Fevers of Unknown Origin. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1189–1211
15. Jill Tolia, Leon G. Smith. Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis. *InfectDisClin N Am* 21 (2007) 917–936

16. Thierry Zenone. Fever of Unknown Origin in Rheumatic Diseases. *Infect Dis Clin N Am* 21 (2007) 1115–1135
17. George M Varghese, Paul Trowbridge, Tom Doherty. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ* 2010;341:c5470
18. Meng-jie Dong, Kui Zhao, Zhen-feng Liu, Guo-lin Wang, Shu-ye Yang, Guo-jun Zhou. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *European Journal of Radiology* 80 (2011) 834– 844.
19. Tolia J, Smith LG. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:917–36
20. Cunha BA. Fever of unknown origin (FUO): diagnostic importance of serum ferritin levels. *Scand J Infect Dis* 2007;39:651–2.
21. Krol V, Cunha BA. Diagnostic significance of serum ferritin levels in infectious and non-infectious diseases. *Infectious Disease Practice* 2003;27:196–7.
22. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-75
23. Espósito AL, Gleckman RA. A diagnosis Approach to the adult with fever of unknown origin *Arch. Int. Med* 1979;139:575-9.
24. Hurley DL. Fever in Adults. What to do when the cause is not obvious. *Postgrad Med* 1973;74: 232-44.
25. Vickery DM, Quinnell RK. Fever of unknown origin. An algorithmic approach. *Jama* 1977;238: 2183-8m.
26. Nolan SM, Fitzgerald FT. Fever of unknown origin. The general internist's approach. *Postgrad Med* 1987;81:190-205.
27. Mackowak PA, La Maistre CF. Drug Fever: A critical appraisal of conventional concepts. *Ann Internal Med* 1987;106:728-33.
28. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: Review of 86 patients treated at community hospital. *Clin. Infect. Dis* 1992;15: 968-73.
29. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB. Fever of unknown origin in the 1980's. An update of diagnostic Spectrum, *Arch Intern Med* 1992;152:51-5.
30. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982;61:269-72.

31. Michell DP, Hones TE, Hoyumpa A, Schenker S. Fever of unknown origin: assessment of the value of Liver biopsy. *Arch Intern Med* 1977;137:1001.
32. Cruz Pena LA, Rodríguez Silva H. Fiebre de origen desconocido. Revisión de 105 casos. *Rev Cubana Med* 1995;34(3):153-62.
33. De Kleij EMHA, VandenBrouck KE MD, VanderMeer JWM. Fever of unknown origin. *Medicine* 1997;76:392-400.
34. Nkoghe D, Demonty J, Nnagwe S, Moutschen M, Kaye O. Still's disease in the adult. *Rev. Med Liege* 2002;57 (4):213-9.
35. Bleeker-Rover CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhof TS, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine* 2007;86:26-38.
36. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *ArchInternMed* 2009;169:2018-23
37. Gorospel, Sendino A, Pacheco R, Barbado FJ, Vázquez 55. Chronic Aortic dissection as a cause of fever of unknown origin. *South Med J* 2002;95 (9): 1067-70.
38. De Kleijn EM, van Leir HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 1997;76:401-14.
39. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *ArchInternMed* 2003;163:1033-41
40. Kejariwal D, Sarkar N, Chakraborti SK, Agarwal V, Roy S. Pyrexia of unknown origin: a prospective study of 100 cases. *J Postgrad Med* 2001;47:104-7.
41. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhof As, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J NuclMed Mol Imaging* 2007;34:694-703
42. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. *SeminNucl Med* 2009;39:81-7.
43. Ferda J, Ferdova E, Zahlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: a value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Rad* 2010;73:518-25.

44. Balink H, Collins J, Bruyn G, Gemmel F, et al. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *ClinNucl Med* 2009;34:862-8.
45. Keider Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2008;49:1980-5.
46. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1994;18:601-5
47. Kjaer A, Lebech AM. Diagnostic value of ¹¹¹In-granulocyte scintigraphy in patients with fever of unknown origin. *J Nucl Med* 2002;43:140-4.
48. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009;169:2018-23.
49. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz CD, Iversen S, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43-53
50. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156:618-20.
51. Vanderschueren S, Knockaert DC, Peetermans WE, Bobbaers HJ. Lack of value of the naproxen test in the differential diagnosis of prolonged fever. *Am J Med* 2003;115:572-5.
52. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D. Fever of known origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine year period of study. *J Infect* 2004; 48: 81- 5.
53. Shi Xiao Chun, Liu Xiao, Zhou Bao-tong, Zhang Li fan, Max Xiao jum. Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years. *Chin Med J*. 2013; 126 (5): 808 – 812
54. Zhiyong Z, Bingjun L, Xiaoju L. Fever of unknown origin: a report of China of 208 cases. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 592-6
55. Harold W. Horowitz, M.D. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 368; Jan 17. 2013
56. Aylin Colpan, Pinar Onguru, Ayse Erbay, Esragul Akinci. Fever of Unknown Origin: analysis of 71 consecutive cases. *Am J Med Sci* 2007; 334 (2): 92-96

57. Stamatis P, Efstathiou, Angelos Pefanis, Aphrodite Tsiakou. Fever of Unknown Origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. *European Journal of Internal Medicine* 2010; 21: 137-143.
58. Thierry Zezone. Fever of Unknown Origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2006; 38: 632-638.
59. Gerasimos Baxevanos, Thomas Tzimas, Giorgios Pappas, Nikolaos Akritidis. A series of 22 patients with adult onset Still disease presenting with Fever of Unknown Origin. A difficult diagnosis? *Clin Rheumatol* 2012; 31: 49-53
60. Pei-Dong Chen, shengLei Yu, ShuChen, XinHuaWeng. Retrospective study of 61 patients with Fever of Unknown Origin in China. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 175-181
61. Seong Eun Kim, Uh Jin Kim, Mi Ok Jang. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with Fever of Unknown Origin. *Disease Markers* 2013; 34: 211-218
62. Jing Zhang, Bobin Xiaoping, Zhiguang Lin. Clinical Features of 66 Lymphoma patients presenting with a Fever of Unknown Origin. *Intern Med* 2012; 51: 2529-2536

10.- GLOSARIO

Definición de Términos Básicos

- FOD Clásica: Temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ medida en varias ocasiones, que dura ≥ 3 semanas y ausencia de diagnóstico pese a un estudio hospitalario de 3 días o más de 2 visitas ambulatorias o de una semana de estudio intensivo e inteligente en la consulta externa.
- FOD Nosocomial: Pacientes hospitalizados con temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ de por lo menos un día, sin un foco de infección previo a su admisión y ausencia de un diagnóstico tras tres días de estudio adecuado, con resultados microbiológicos negativos luego de 2 días de incubación
- FOD Neutropénica: Temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ medida en varias ocasiones, en un paciente con recuento de neutrófilos $<500/\mu\text{l}$ o en el que se prevé un descenso hasta ese nivel en el plazo de 1 o 2 días, sin encontrar causa específica después de 3 días de estudio, con resultados microbiológicos negativos luego de 2 días de incubación
- FOD en infección por VIH: Temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ medida en varias ocasiones en más de 4 semanas en pacientes ambulatorios; o de más de 3 días en pacientes hospitalizados, infectados por VIH y ausencia de diagnóstico tras 3 días de estudio apropiado, con resultados microbiológicos negativos luego de 2 días de incubación.
- Test de Naproxeno: Descrito y realizado por el doctor Chang, consiste en usar Naproxeno por un periodo de 3 días consecutivos a una dosis de 375mg dos veces al día, se determinará que es positivo si es que durante los primeros 3 días desaparece la fiebre.
- Fiebre de un pico: sólo existe un pico febril durante el día y que puede ser vespertina o matutina.
- Fiebre continúa: cuando la temperatura esta siempre elevada y la diferencia entre la determinación matinal y vespertina no sobrepasa 1°C
- Fiebre Remitente: es la fiebre continua pero la diferencia entre la determinación matinal y vespertina sobrepasa 1°C
- Fiebre Intermitente: cuando se presentan accesos febriles alternando con otros de apirexia.
- Fiebre Ondulante: existen varios días de fiebre separados de varios días de apirexia

- Fiebre Irregular: es de distinto grado, con oscilaciones y sin ningún ritmo.
- FOD Infeccioso: Fiebre de origen desconocido cuya etiología primaria es un proceso infeccioso
- FOD Neoplásico: Fiebre de origen desconocido cuya etiología primaria es una entidad neoplásica
- FOD Inmunológico: Fiebre de origen desconocido cuya etiología primaria es una etiológica se deba a un proceso mediado por autoinmunidad
- Cefalea: experiencia sensorial y emocional no placentera relacionada con daño potencial en la cabeza
- Sudoración nocturna: Eliminación de líquido por las glándulas sudoríparas, como regulador de la temperatura durante las noches
- Escalofríos: episodio de temblores acompañados de palidez y sensación de frío
- Tos: producida por contracción espasmódica repentina y a veces repetitiva de la cavidad torácica que da como resultado una liberación violenta del aire de los pulmones, lo que produce un sonido característico. La cual puede ser con expulsión de esputo (productiva) o sin este (seca).
- Dolor lumbar: es una experiencia sensorial y emocional relacionada con daño en la región lumbar
- Dolor abdominal: es una experiencia sensorial y emocional relacionada con daño abdominal
- Diarrea: 3 o mas deposiciones al día o aumento de la cantidad de las mismas, con disminución de la consistencia de las mismas
- Estreñimiento: es una alteración intestinal que se caracteriza por una dificultad para evacuar las heces, ya sea por el volumen acumulado o por la consistencia de las mismas.
- Artralgias: es una experiencia sensorial y emocional a con daño potencial o real de las articulaciones
- Mialgias: Es una experiencia sensorial y emocional relacionada con daño potencial o real de los músculos
- Dolor Ocular: Es una experiencia sensorial y emocional relacionada con daño potencial o real de los globos oculares.

- Dolor de lengua: Es una experiencia sensorial y emocional relacionada con daño potencial o real de la lengua
- Prurito: Sensación cutánea desagradable y de intensidad muy variable que provoca una necesidad de rascarse para obtener alivio
- Consunción (síndrome consuntivo): Disminución de peso mayor al 10% con relación al de antes de empezar la enfermedad
- Rash: Erupción cutánea que puede ser debida a múltiples causas.
- Inyección conjuntival: Hiperemia de los vasos conjuntivales
- Adenopatías: Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos que los hace palpables
- Odinofagia: sensación de dolor faríngeo al deglutir
- Bradicardia Relativa: Falta de ascenso de la frecuencia cardiaca con el aumento de la temperatura corporal.
- Artritis: Dolor, calor, impotencia funcional y enrojecimiento de una articulación. Pudiendo ser de pequeñas articulaciones refiriéndose esto a las articulaciones no axiales (articulaciones de las manos y pies, codos y rodillas) y artritis de grandes articulaciones refiriéndose esto a las articulaciones del esqueleto axial.
- Parálisis de los Nervios Craneales:
- Confusión: Alteración del contenido de la conciencia y/o trastornos en la orientación temporal espacial y en persona
- Soplo cardiaco: Sonido anormal emitido por las turbulencias del flujo sanguíneo del corazón
- Hepatomegalia: es un aumento patológico del tamaño del hígado.
- Esplenomegalia: es un aumento patológico del tamaño del bazo, el cual es mayor de 12 centímetros de diámetro longitudinal mayor
- Fenómeno de Raynaud: Palidez de la porción distal de la extremidad, seguida de cianosis y de rubor, acompañada de parestesias generalmente como ardor, y el resultado de vasoespasmos que reducen el suministro de sangre a la respectiva región. El estrés y el frío son disparadores clásicos del fenómeno.
- Trombocitopenia: Recuento de plaquetas en el hemograma menor a 100 000 plaquetas por ml

- Trombocitosis: Recuento de plaquetas en el hemograma mayor a 600 000 plaquetas por ml
- Leucopenia: Recuento de leucocitos en el hemograma menor a 4 000 por ml
- Leucocitosis: Recuento de leucocitos en el hemograma mayor a 12 000 por ml
- Linfocitosis: Recuento de linfocitos en el hemograma mayor de 4000 por ml
- Linfopenia: Recuento de linfocitos en el hemograma es menor de 1500 por ml
- Linfocitos atípicos: linfocitos cuyo citoplasma es mayor y además tienen nucléolos, son significativos si superan el 10% de todo el conteo de linfocitos.
- Monocitosis: Recuento de monocitos en el hemograma mayor a 900 por ml
- Eosinopenia: Recuento de eosinófilos en el hemograma menor al 1% del numero total de leucocitos
- Eosinofilia: Recuento de eosinofilos en el hemograma es mayor a 500 por ml
- Basofilia: Recuento de basófilos en el hemograma mayor a 100 por ml
- Fosfatasa Alcalina aumentada, cuya punto de corte será mayor de 200 UI/L, basado en otros estudios previos.
- TGP aumentada: nivel indicado de TGP
- Bilirrubina total elevada: Bilirrubina total mayor a 1,2 mg/d y la directa mayor de 0.4 mg/dl
- GGT elevada: cuyo punto de corte se ha establecido mayor a 51 U/L
- Ferritina elevada: cuyo punto de corte se ha establecido mayor de 200 ng/ml
- Microhematuria: Hematíes en orina mayor a 5 por campo
- Proteína C reactiva aumentada: Proteína C Reactiva mayor a 0,5 mg/dl
- VSG aumentada: Velocidad de sedimentación globular mayor a 20mm/h
- Deshidrogenasa láctica: Se consideraran valores positivos por encima de 600
- Proteinuria significativa: Eliminación de proteínas en orina mayor a 0,5 mg/d

11.- ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS N°

Pab:.....

INICIALES DE APELLIDOS Y NOMBRES:.....

EDAD:.....SEXO: M()F()PROCEDENCIA: (distrito/dpto):.....

Natural de (distrito/dpto.):.....OCUPACIÓN:.....

N° de HC:.....F. de ingreso:.....

F. de toma de datos.....F de alta:.....

ANTECEDENTES GENERALES

Tabaco (pack years): Alcohol (veces por sem) Drogas: SI () NO ()

N° de PS: Met. Anticonceptivo: Si () No ()

Opción sexual: Bisexual, homosexual, heterosexual

Viaje en el último año:.....Contacto con Animales:.....

Recibió ATB previo(si/no y N°días).....

Usuario de Corticoides (mg/d).....

Otro tto. Inmunosupresor.....

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

DM-2: SI () NO () HEPATOPATIA: SI () NO () ERC: SI () NO ()

Antecedente de TBC: SI () NO () Contacto TBC SI () NO ()

ANAMNESIS

TE de Fiebre antes de llegar al hospital (días)

TE de Fiebre hasta el diagnóstico (días)

TE de Fiebre hasta la resolución de la misma (días)

Signos y Síntomas príncipes:

1.-

2.-

3.-

4.-

DIAGNÓSTICO FINAL:

FIEBRE	SI/NO
1 pico Mañana	
1 pico Vespertino	
Continua	
Remitente	
Intermitente	
Ondulante	
Irregular	

CLÍNICA	SI/NO	CLÍNICA	SI/NO
Cefalea		Perdida de Peso > 10%	
Sudoración Nocturna		Rash	
Escalofríos		Inyección Conjuntival	
Tos seca		Adenopatías	
Tos productiva		Soplo Cardíaco	
Dolor lumbar		Bradicardia Relativa	
Dolor abdominal		Artritis	
Diarrea		Parálisis Nervio Craneales	
Estreñimiento		Confusión	
Artralgias		Esplenomegalia	
Mialgias		Hepatomegalia	
Dolor ocular		Fenómeno de Raynaud	
Dolor de Lengua		Odinofagia	
Prurito			

LABORATORIO	Si/No o Cantidad
Hemoglobina	
Leucocitos	
Neutrófilos	
Linfocitos	
Eosinófilos	
Monocitos	
Plaquetas	
Linfocitos Atípicos	
Proteínas totales/Albumina	
B2 microglobulina	
Fosfatasa Alcalina	
TGP	
BT elevada	
B. Directa elevada	
GGT	
Ferritina	
Microhematuria	
PCR	
VSG	
DHL	
Test de Naproxeno +	
Proteinuria significativa	
LAD Retroperitoneales	